

Ueber Carcinom-Einschlüsse.

(Aus dem Pathologischen Laboratorium der k. Universität zu Warschau.)

Von Dr. Julius Steinhaus,

früherem Assistenten an dem pathologischen Laboratorium der k. Universität zu Warschau.

(Hierzu Taf. XVIII — XIX.)

Die Entwickelung der Krebsgeschwülste auf Infection zurückzuführen, bemühten sich schon vor Jahren verschiedene Autoren, ohne jedoch über vage Andeutungen und theoretische Betrachtungen hinauszukommen. Die ersten positiven Angaben von Bakterienbefunden im Krebsgewebe rühren von Nédopil[1]) (1881) her; sechs Jahre darauf hat Scheuerlen[2]) und später Koubassow[3]) aus Krebsen Bakterien gezüchtet, in welchen sie die Ursache der Carcinombildung entdeckt zu haben glaubten.

Es ist hier nicht der Ort, diese vermeintliche Entdeckung zu kritisiren und die von verschiedenen Seiten erbrachten Beweise

[1]) Nédopil, Anzeiger der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. 1881. No. 8. S. 32.

[2]) Scheuerlen, Die Aetiologie des Carcinoms. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1887. No. 48. S. 1033.

[3]) Koubassow, Die Mikroorganismen der krebsartigen Neubildungen. Wiestnik gigieny. 1889 (russisch). Wiener medicinische Presse. 1890. No. 29 — 31 u. 33.

gegen die ätiologische Bedeutung dieser Carcinombakterien zu wiederholen; wir wollen uns mit der Bemerkung begnügen, dass zur Zeit eine Bakterienätiologie des Carcinoms kaum noch von Jemandem vertheidigt wird. Dass aber das Carcinom doch auf Infection beruht, ist die Ueberzeugung Vieler, und dadurch erklärt es sich auch leicht, warum nach Verlassen der bakteriologischen Bahn eine benachbarte gewählt worden ist, welche vielleicht verspricht, schöne Früchte zu tragen, — ich meine die Untersuchung auf Sporozoën.

Die Arbeiten von Thoma[1]), Russel[2]), Albarran[3]), Michaux[4]), Malassez[5]) u. A., welche in malignen Tumoren Sporozoën oder sporozoënähnliche Organismen gesehen zu haben behaupten, sind bekannt. Ebenso bekannt sind die Behauptungen von Klebs[6]), Firket[7]), Borrel[8]), Chattock-Ballance[9]) u. A., wonach die vermeintlichen Parasiten der erwähnten Autoren nichts Anderes seien, als Zellendegenerationen, absterbende Leukocyten u. d. m.

Fragen wir nach den Ursachen dieser grellen Meinungsdifferenzen, so muss zunächst der Umstand hervorgehoben werden, dass — bis jetzt wenigstens — die Möglichkeit nicht ausgeschlossen ist, dass die Parasiten der Einen und die Degene-

[1]) Thoma, Ueber eigenartige parasitäre Organismen in den Epithelzellen der Carcinome. Fortschritte der Medicin. 1889. Bd. VII. S. 413.

[2]) Russel, An address on a characteristic organism of cancer. British medical Journal. 1891. No. 1576.

[3]) Albarran, Sur les tumeurs épithéliales contenant des psorospermies. Semaine médicale. 1889. No. 15.

[4]) Michaux, De la contagion du cancer. Semaine médicale. 1889. No. 29.

[5]) Malassez, Sur les nouvelles psorospermoses chez l'homme. Archives de médecine expérimentale. 1890. T. II.

[6]) Klebs, Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung. Deutsche medicinische Wochenschrift. 1890. No. 24, 25 u. 32.

[7]) Firket, Ueber eigenthümliche Veränderungen der Epidermis. Centralblatt für allgem. Pathologie und patholog. Anatomie. 1890. No. 20. S. 646.

[8]) Borrel, Sur la signification des figures décrites comme coccidies dans les épithéliomes. Archives de médecine expérimentale. 1890. T. II.

[9]) Chattock-Ballance, A short record of work done in the pathology of cancer, during the last fiew years. The British medical Journal. 1891. No. 1576.

rationsproducte der Anderen gänzlich verschiedene Dinge sind. Das Ungenügende und oft selbst der vollständige Mangel von Abbildungen im Zusammenhang mit einer gewissen Unklarheit der Beschreibungen, welche in vielen diesbezüglichen Arbeiten nicht zu verkennen ist, tragen die Schuld daran, dass Verwechselungen eintreten konnten. Andererseits muss aber auch zugegeben werden, dass die Verfechter des parasitären Carcinom-Ursprunges oft sehr leichtfertig an's Werk gegangen sind und vage Möglichkeiten als unzweifelhafte Thatsachen dargestellt haben.

Um die Sache einer Lösung näher zu bringen, ist es vor Allem dringend erforderlich, das thatsächliche Material möglichst objectiv darzustellen und von genauen und klaren Abbildungen begleiten zu lassen. Ein Vergleich der verschiedenen Befunde wird es dann erlauben, vollständige Cyclen zusammenzustellen und rationelle Deutungen zu versuchen.

Herr Prof. S. M. Lukjanow hat schon vor einigen Jahren seine Schüler auf die Wichtigkeit einer eingehenden Bekanntschaft mit den Geschwulst-Einschlüssen aufmerksam gemacht. Als Frucht dieser Anregung erschien der Aufsatz von A. Kosinski[1]) über Carcinom-Physaliphoren und meine[2]) Untersuchungen über intranucleäre Einschlüsse in menschlichen Geweben. Einen ferneren Schritt in dieser Richtung bilden die nachfolgenden Studien.

Das Carcinom-Material, welches zu diesen Studien verwerthet worden ist, habe ich im Verlaufe der letzten Jahre in der hiesigen chirurgischen Universitätsklinik (Herr Prof. J. Kosinski) gesammelt. Die Geschwülste waren lebenswarm in concentrirter wässeriger Sublimatlösung fixirt (10 Minuten bis 2 Stunden, je nach der Grösse der Gewebsstücke), in Alkohol von ansteigender Stärke nachgehärtet und nach den üblichen Methoden in Paraffin eingeschmolzen. Gefärbt wurden die auf dem Objectträger befestigten Serienschnitte zumeist mittelst Hämatoxylin +

[1]) A. Kosinski, Zur Lehre von den Physaliphoren der Carcinom-Geschwülste. Warschauer Universitäts-Nachrichten. 1890 (russisch).

[2]) Steinhaus, Ueber abnorme Einschlüsse in den Zellkernen menschlicher Gewebe. Centralblatt für allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1891. Bd. II. No. 14.

Nigrosin + Eosin + Safranin (manchmal fiel Eosin oder Nigrosin aus), oft aber auch nach allen möglichen anderen Methoden.

Aus dem Material von über 30 verschiedenen Carcinomen, welche ich zu untersuchen Gelegenheit gehabt habe, enthielten nur wenige die hier zu beschreibenden Einschlüsse in grösserer Anzahl (Mamma-Carcinome); in den meisten waren sie nur spärlich vertreten; manchmal vermisste ich sie gänzlich.

Zellkern - Einschlüsse fand ich nur in einem Mammacarcinom. Die Zeichnungen sind zum grössten Theile nach Präparaten aus dieser letzteren Geschwulst gefertigt worden. Gehen wir nun zur Beschreibung unserer Befunde über, so müssen wir vor Allem unser Material in 2 Gruppen vertheilen: zuerst kommen die Zellkern-Einschlüsse und dann die Zellenleib-Einschlüsse.

Die Zellkern-Einschlüsse treten entweder solitär (Fig. 1, 2, 3, 10) oder multipel (Fig. 4—9, 11—13) auf; ihrer Form nach sind sie zum Theil rund (Fig. 1, 9, 10, 13), zum Theil mehr oder weniger regelmässig oval (Fig. 4, 6, 7, 12). Ein scharfer Contour trennt sie von der umgebenden Kernsubstanz. Soviel man urtheilen kann, verdankt dieser Contour seinen Ursprung der an der Peripherie des Einschlusses verdichteten chromatischen Kernsubstanz, welche durch entsprechende Färbungen von der Substanz des Einschlusses leicht zu differenziren ist. Manchmal sind die Einschlüsse von einem hellen, nicht färbbaren Saume umgeben (Fig. 1, 13).

Was nun die Färbung der Einschlüsse selbst betrifft, so ist sie dieselbe, wie die des Zellenplasmas; Nigrosin, Eosin, Fuchsin, Rosebengale, Anilinblau u. d. m. färben sie sehr deutlich. Ihrer Structur nach lassen sich die Kerneinschlüsse in drei Gruppen theilen. Die einen sind beinahe homogen, sie lassen keine feinere Structur erkennen (Fig. 1—9), während in den anderen (Fig. 10—12) ein gewöhnlich central, manchmal jedoch excentrisch bis peripherisch (Fig. 12) gelegener heller Fleck mit stark gefärbtem Körnchen im Innern zu erkennen ist. Die dritte, ziemlich selten zu beobachtende Art von Kern-Einschlüssen ist in Fig. 13 rechts dargestellt. Hier finden wir in der homogenen Grundsubstanz des Einschlusses zum Theil sichelförmige, zum Theil unregelmässige Chromatinkörper.

Diejenigen Leser, welche meinen Aufsatz über Kern-Einschlüsse (a. a. O.) kennen, werden es wohl bemerkt haben, dass die hier beschriebenen Carcinomkern-Einschlüsse mit vielen, von mir in Sarkomen gefundenen Formen identisch sind[1]).

Wenn wir bei der Deutung der Sarkomkern-Einschlüsse zwei Hypothesen — Kerndegeneration und Parasitismus — in Betracht ziehen mussten, ohne uns in jedem einzelnen Falle für die eine oder für die andere Annahme bestimmt aussprechen zu können, so gilt das nämliche auch für die Carcinomkern-Einschlüsse. Verkennen dürfen wir jedoch nicht, dass die in Fig. 10, 11 und 12 dargestellten Gebilde mit den, in Zellkernen verschiedener thierischer Gewebe zu findenden, unzweifelhaften Coccidien sehr viel Aehnlichkeit haben.

Bedeutend mannichfaltiger und oft auch complicirter, als die Kern-Einschlüsse, sind die Zellenleib-Einschlüsse der Carcinome. Im Nachfolgenden werden wir an der Hand der Abbildungen nur die typischen Formen beschreiben, und zwar aus dem Grunde, weil die Illustration aller Formen mehrere Hunderte von Abbildungen in Anspruch nehmen müsste.

Die einfachste Form stellen diejenigen Einschlüsse dar, welche als protoplasmatische Kugeln, bezw. Ovoïde, von einem hellen Saume umgeben, wie in einer Höhlung des Zellenleibes liegen. Ihre Zahl in einer Zelle ist sehr variabel, ebenso ihre Dimensionen. Sie färben sich leicht mit Nigrosin, Eosin, Fuchsin u. d. m. und Alles in Allem können sie mit den oben beschriebenen Zellkern-Einschlüssen identificirt werden.

Zu dieser Kategorie gehören die Einschlüsse links in Fig. 21 und Fig. 25, welche in einer Einkerbung des Kernes liegen, so dass es den Anschein hat, als ob sie eben aus der intranucleären zur intracellulären Lage oder vice versa übergegangen seien; dann die zwei unteren Einschlüsse in Fig. 22, zwei links in Fig. 32 und derjenige zwischen den mitotischen Tochtersternen in Fig. 17. Eine Complicirung des Baues dieser Einschlüsse entsteht da-

[1]) Durch die Güte des Verfassers bin ich in Besitz der Arbeit des Herrn Dr. J. Rheinstein „Ueber Riesenzellensarkom des Endometrium" (dieses Archiv Bd. 124) gelangt, welche gleichzeitig mit meinem Aufsatze erschien und ebenfalls den Befund von Vacuolen in Sarkomkernen enthält.

durch, dass in ihnen Körner auftreten, welche durch Kernfarbstoffe deutlich zu differenciren sind. Am häufigsten liegt nur ein Chromatinkorn im Einschlusse, und zwar zumeist central (Fig. 15, Fig. 22 links oben, Fig. 25, Fig. 38, Fig. 39), seltener excentrisch (Fig. 15). Manchmal findet man statt eines Körnchens deren mehrere, wie z. B. in Fig. 13 oben, Fig. 19, Fig. 21, Fig. 26, Fig. 27, Fig. 28, Fig. 29. Diese Körner sind entweder alle gleich gross, oder sie weisen alle möglichen Grössendifferenzen auf. Bemerkenswerth ist das Bild in Fig. 35, wo um ein centrales Chromatinkörnchen ein regelmässiger Kranz ähnlicher Körner liegt, deren Grössendimensionen alle möglichen Abstufungen aufweisen. Ausser Grössendifferenzen bemerkt man in einzelnen Fällen in derartigen Einschlüssen auch Unterschiede in der Färbungsintensität zwischen den Chromatinkörnern (Fig. 39).

Die bis jetzt beschriebenen Chromatinkörner der Einschlüsse waren alle mehr oder weniger regelmässig kuglig. Diese Form ist auch die gewöhnliche, jedoch nicht die einzige. In Fig. 3 und Fig. 22 sehen wir z. B. Einschlüsse, wo das eine Chromatingebilde im optischen Durchschnitte deutlich halbmondförmig erscheint, während die zwei anderen, und zwar die kleineren, in einem Falle kuglig (Fig. 22), in dem anderen (Fig. 3) ganz unregelmässig sind.

Eine ähnliche, jedoch nicht mehr so deutliche Halbmondform besitzt das Chromatingebilde des Einschlusses in Fig. 34; in Fig. 21 rechts ist es kommaförmig. Ganz eigenartige Gestalten weisen die Chromatingebilde in Fig. 36 auf: zwei von ihnen sind kuglig, eines unregelmässig ovoïd, zwei bogenförmig gekrümmt und eines endlich ringförmig, mit einem unregelmässigen Anhängsel. Charakteristisch ist auch die Form der Chromatingebilde in den beiden unteren Einschlüssen der Zelle Fig. 40: an beiden Polen der Einschlüsse liegen sie in Form von Kreissegmenten.

Nicht unerwähnt darf auch der Einschluss in Fig. 24 unten bleiben. Hier sehen wir in der protoplasmatischen Kugel neben einem kleinen Chromatinkörnchen ein Chromatinfädenknäuel, welches an die bei der Mitose zu beobachtenden erinnert.

Eine fernere Reihe von Zellenleib-Einschlüssen bilden dieje-

nigen, welche aus einer protoplasmatischen Masse bestehen, die ein kernartiges Bläschen mit Nucleolus im Innern enthält. Zu dieser Kategorie gehören die in Fig. 18 abgebildeten. Diese Figur ist noch in anderer Hinsicht interessant; sie stellt nehmlich eine ziemlich grosse Zelle dar, welche eine zweite, etwas kleinere beherbergt, deren Kern eben die mitotische Metamorphose eingeht. In dieser letzteren Zelle nun liegen die zwei zellenartigen Einschlüsse; Protoplasma, bläschenförmiger Kern, Nucleolus sind hier leicht zu erkennen, ebenso wie im Kern-Einschlusse der Fig. 12. Aehnliche Einschlüsse weisen die Fig. 31, 32 und 40 auf.

Es kommen nun die Einschlüsse in Fig. 19 und Fig. 20, welche eine Sichel aus Chromatinsubstanz darstellen; diese Einschlüsse sind ihrer Form und ihren Farbenreactionen nach mit denjenigen identisch, welche oft in den Pankreaszellen von Salamandra maculosa zu finden sind[1]). Die Einschlüsse in Fig. 15 links unten, Fig. 24 links und Fig. 25 unten ähneln wieder regressiven Metamorphosen von Leukocyten, wie sie uns durch die Untersuchungen von Arnold[2]) bekannt sind.

Bei der Deutung aller dieser intracellulären Einschlüsse muss ausser den Hypothesen, welche für die intranucleären von Bedeutung waren, noch die Möglichkeit von Leukocyten-Einwanderung in Betracht gezogen werden. Es können die Einschlüsse also entweder als Degenerationsproducte, oder als metamorphosirte Leukocyten, oder endlich als Parasiten betrachtet werden, wobei jedenfalls selbst in einer und derselben Zelle Repräsentanten aller drei Kategorien angetroffen werden können.

Fassen wir die Form, die Structur und die Farbenreactionen der Zellen-Einschlüsse scharf in's Auge und sehen wir, welche von ihnen als Degenerationsproducte des Zellenprotoplasmas gelten können, so werden wir wohl vergeblich suchen. Denn, obgleich die intracellulären Colloïdkugeln bei der colloïden Degeneration Manches mit einigen von uns beobachteten Formen ge-

[1]) Vergl. meinen Aufsatz „Ueber parasitäre Einschlüsse in den Pankreaszellen von Amphibien". Ziegler's Beiträge. Bd. VII. 1890. S. 367. Taf. XI.

[2]) Arnold, Ueber Theilungsvorgänge an den Wanderzellen, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv f. mikr. Anatomie, Bd. XXX. 1887.

mein haben (die homogenen Kugeln ohne Chromatinkörner), so ist dies für die meisten Zellen-Einschlüsse nicht der Fall. Die genannte Aehnlichkeit mit Colloïdkügelchen ist übrigens auch nur eine oberflächliche, — weder die physikalischen Eigenschaften, noch die Farbenreactionen lassen eine Verwechselung zu.

Viel schwieriger ist die Unterscheidung von Leukocyten. Obgleich, wie Siegenbeck van Heukelom[1]) bemerkt, selbst der weniger geübte Mikroskopiker die gewöhnlichen Leukocyten auf den ersten Blick als solche erkennt, so betrifft dieses doch keineswegs die in ihrer Structur, Form u. s. w. vielfach veränderten intracellularen Leukocyten. Wenn ich auch weit entfernt davon bin, sämmtliche Carcinomzellen-Einschlüsse auf Leukocyten-Einwanderung zurückführen zu wollen, muss ich doch zugeben, dass wir bis jetzt wenigstens noch keine genügenden Beweise zur Entkräftung einer gegentheiligen Ansicht besitzen.

Was nun endlich die Anwesenheit von parasitären Protozoën in den Krebszellen betrifft, so sprechen dafür einige Formen (Fig. 14 unten, Fig. 18, Fig. 32 u. s. w.), welche mit den in Fig. 10—12 abgebildeten Kern-Einschlüssen identisch sind. Diese Formen sind in der That vom Standpunkte der Parasiten-Hypothese leichter zu deuten, als vom Standpunkte jeder anderen Hypothese. Zur Begründung eines Carcinom-Parasitismus genügen sie jedoch noch nicht.

Erklärung der Abbildungen.

(Vergrösserung: Zeiss, hom. apochr. Oelimmersion 1,3 Ap., 2,0 aeq. Brenn., Comp. Ocular 4.)

Tafel XVIII.

Fig. 1 u. 2. Krebszellen mit je einem homogenen Kern-Einschlusse. Färbung: Hämatoxylin + Eosin + Safranin. In Fig. 1 der Kern-Einschluss von einem hellen Saume umgeben.

Fig. 3. Krebszelle mit einem homogenen Kern-Einschlusse und einem Zellenleib-Einschlusse. Gleiche Färbung.

[1]) Siegenbeck van Heukelom, Ueber intracelluläre Gebilde bei Carcinomen. Centralblatt f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. 1890. Bd. 1. No. 22.

Fig. 4. Krebszelle mit mehreren homogenen Kern-Einschlüssen. Färbung: Häm. + Nigrosin + Eos. + Safr.

Fig. 5—9. Krebszellen mit mehreren Kern-Einschlüssen, wie in Fig. 4. Färbung: Häm. + Eos. + Safr.

Fig. 10. Krebszelle mit Kern-Einschluss, welcher aus einer homogenen Masse mit hellem Fleck und intensiv gefärbtem Körnchen im Innern besteht. Färbung: Häm. + Eos. + Safr.

Fig. 11. Gleiche Zelle, zwei Kern-Einschlüsse, wie in Fig. 10, enthaltend. Gleiche Färbung.

Fig. 12. Grosse Krebszelle mit einem homogenen und einem anderen, mit hellem Fleck und Körnchen versehenen Kern-Einschlusse. Färbung: Häm. + Nigr. + Eos. + Safr.

Fig. 13. Zweikernige Krebszelle. Der Kern links beherbergt zwei homogene, hell umsäumte Einschlüsse; derjenige rechts einen ebenfalls hell umsäumten, verschieden geformte Chromatinkörper enthaltenden Einschluss. Im Zellenleibe oben ebenfalls ein Einschluss. Färbung: Häm. + Eos. + Safr.

Fig. 14—17. Krebszellen mit mitotischen Kernen und verschiedenen Einschlüssen im Zellenleibe. Färbung: Fig. 14 und 16, Häm. + Nigr. + Safr.; Fig. 15 und 17, Häm. + Eos. + Safr.

Fig. 18. Krebszelle, welche eine andere, die mitotische Metamorphose eingehende Krebszelle enthält. In letzterer zwei Einschlüsse. Färbung: Häm. + Eos. + Safr.

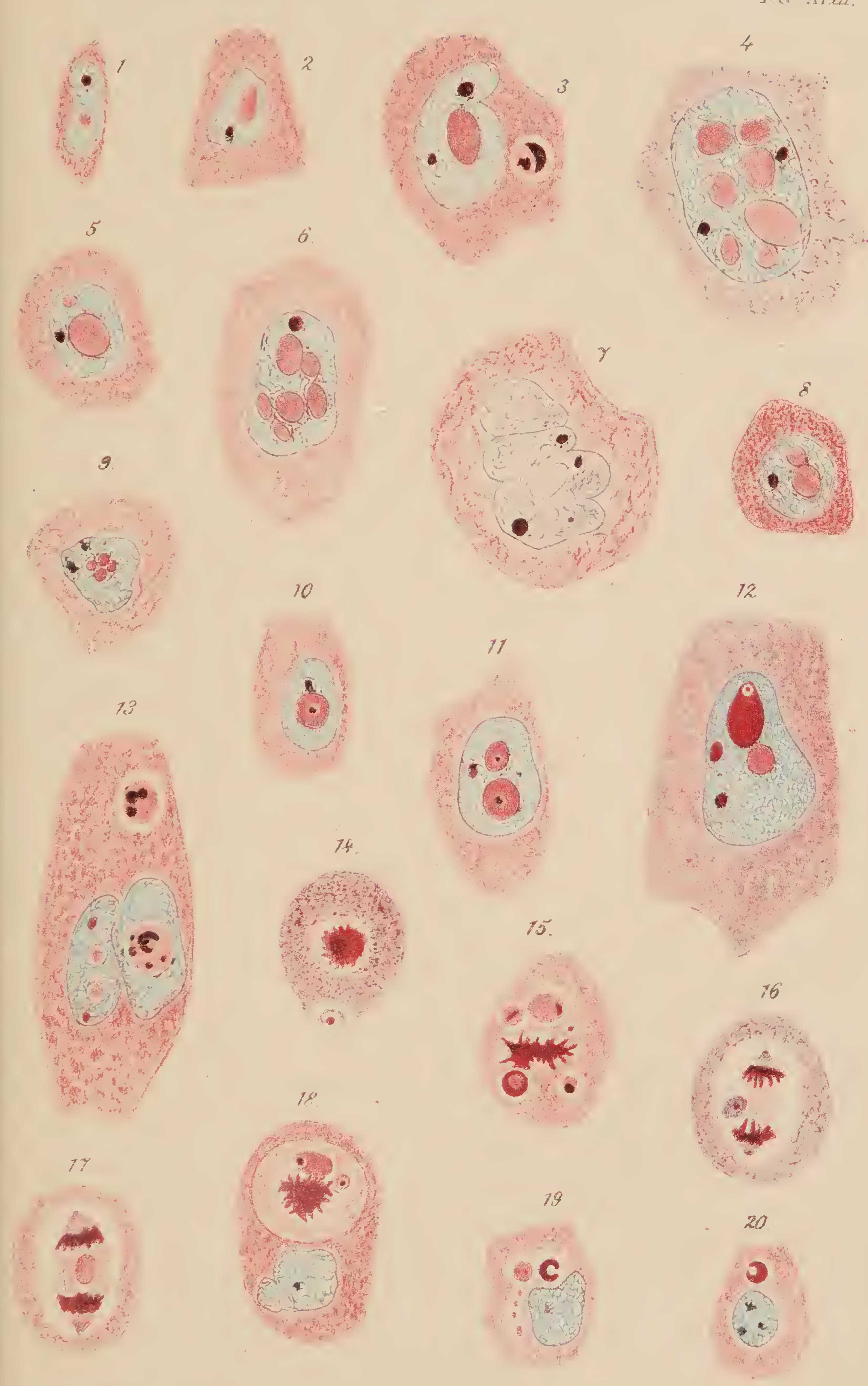
Fig. 19 u. 20. Krebszellen mit Zellenleib-Einschlüssen. Färbung: Häm. + Eos. + Safr.

Tafel XIX.

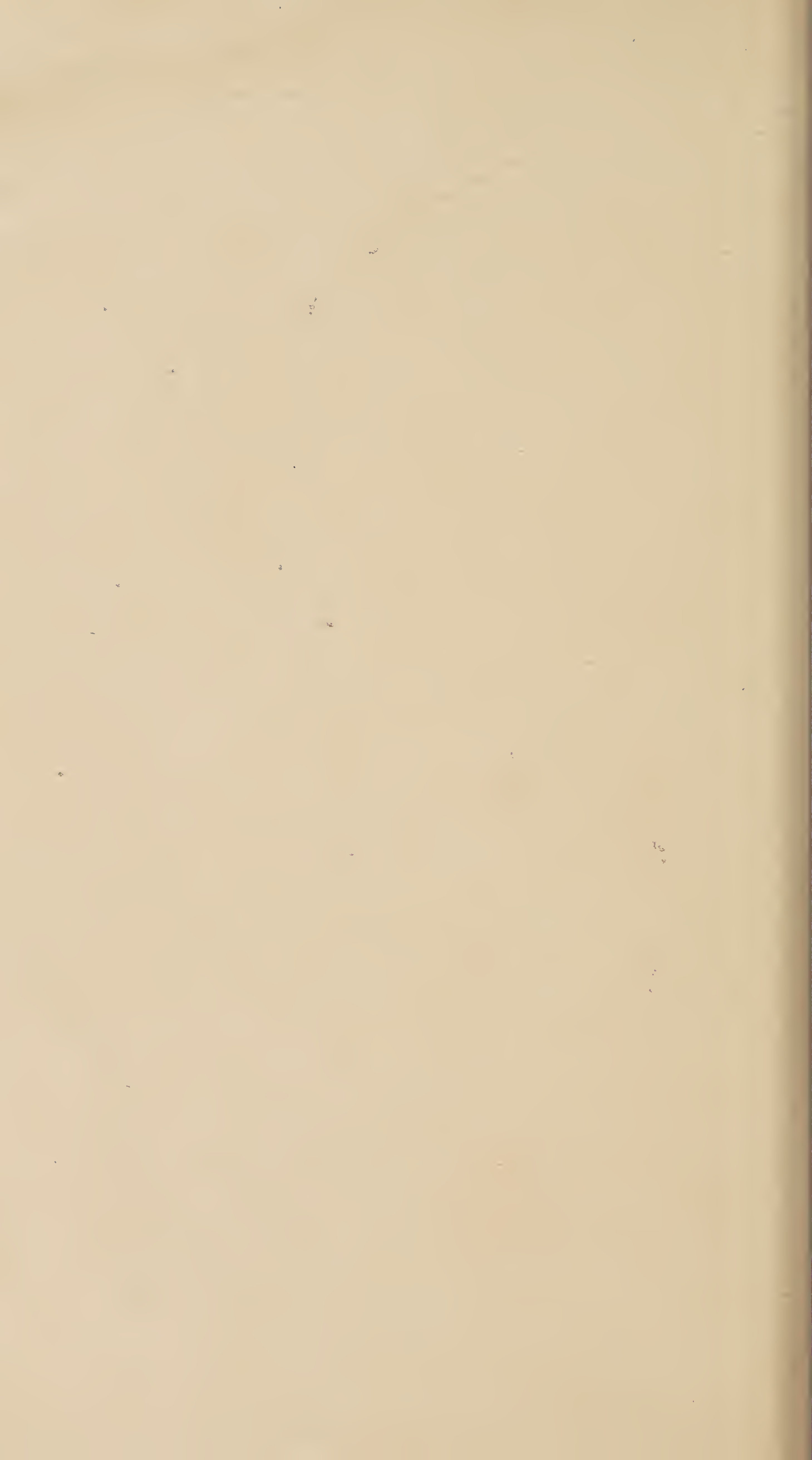
Fig. 21—40. Krebszellen mit verschiedenen, oft zahlreichen, im Texte näher beschriebenen Zellenleib-Einschlüssen. Färbung: Fig. 21, 23—29 und 32, Häm. + Eos. + Safr.; Fig. 22, 30, 31, 33—37 und 39—40, Häm. + Nigr. + Safr.; Fig. 38, Häm. + Eos.

(Separatabdruck aus Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 126. Band. 1891.)

Druck und Verlag von Georg Reimer in Berlin.



1
2
3
4
5
6
7
8
9.
10
11.
12.
13
14.
15.
16
17
18.
19
20.



21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40.

J. Steinhaus pinx. W. A. Meyn lith.

